

AI

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-228563

(43)Date of publication of application : 24.08.1999

(51)Int.Cl.

C07D307/83

A61K 31/34

A61K 31/36

A61K 31/38

C07D333/64

C07D493/04

(21)Application number : 10-055897

(71)Applicant : DAINIPPON PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 19.02.1998

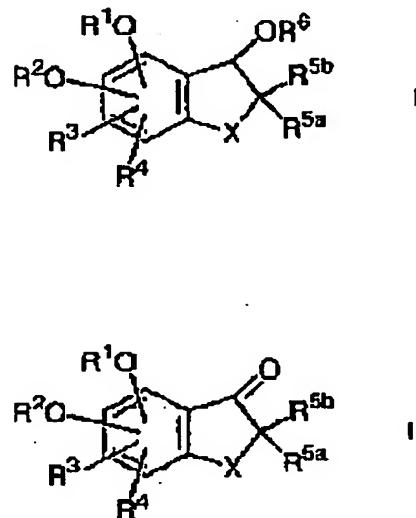
(72)Inventor : KUROKAWA MIKIO  
YOSHIDA TAKAYUKI  
YAMAMOTO TAKAYOSHI  
ABE MORIKAZU  
KONDO YASUSHI  
MATSUOKA NOBUO

(54) 3-HYDROXY-2,3-DIHYDROBENZOFURAN (OR BENZOTHIOPHENE) DERIVATIVE AND LIVER DISEASE TREATING AGENT

## (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a new compound having high safety, active even by oral use and useful as an excellent liver disease treating agent.

**SOLUTION:** A compound of formula I (R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are each H, a lower alkyl or the like; R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are each H, a lower alkyl or the like; R<sub>5a</sub> and R<sub>5b</sub> are each H, a lower alkyl or the like; R<sub>6</sub> is H or the like; X is oxygen or the like; here, all of R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> can not be acyl groups at the same time), preferably, 3, 4-dihydroxy-6-methoxy-2, 2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran or the like. The compound of formula I is obtained, for example, by reducing a compound of formula II (e.g.



4-hydroxy-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-one) in an inactive solvent such as tetrahydrofuran with a reducing agent such as lithium aluminum hydride. This new compound is useful for treating and preventing acute hepatitis, chronic hepatitis, drug induced toxic hepatopathy or the like.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]





【発明の詳細な説明】

〔00001〕明細の属する技術分野】本発明は、3-ジヒドロベニゾキサン（又はベニゾチオフェン）誘導体に関する。  
〔00002〕要旨】特開2003-240516号（3-ジヒドロベニゾキサン（又はベニゾチオフェン）誘導体、それと有効成  
分とする肝疾患治療及び製造中間体に関する。

いが他の疾患の原因で肝硬変を起すことはあるが、本疾患は、  
脂肪肝、肥満症、肝不全、肝炎、脂肪肝などを種々あ  
り、その原因も脂肪肝、アルコール、アレルギーなど  
免疫、代謝異常などさまざまである。これらが原因とな  
り発病し、最終的には肝硬変に到るとしている。肝癌  
の多くが肝硬変を基盤に発生していくことが明らかに  
なってきたことから、急性肝炎治療では軽症化を予防  
し、慢性肝炎治療では肝硬変への進展を阻止するといつ  
た肝炎の早期治療が特に重要であるとされている。

100031 現在、上記の肝疾患の治療法としては臨床評価されている代表的な薬剤としてはインソーフェロソニン製剤が挙げられる。インソーフェロソニン製剤はワイルス性肝炎に有効との知見が得られており有効率は比較的高い。また、インソーフェロソニン製剤は強烈な副作用を有するが他の治療手段に耐えられないと判断される場合に用いられる。

間質性肺炎（肺纖維症）、自己免疫疾患（甲狀腺炎）、慢性精神神經障害、心筋症などの重篤な副作用が発現するので問題となっている。また、投与方法が静脈注射であって、経口では無効であるので、投与形態に制限がある。他の選択剤として副腎皮質ステロイド、肝臓酵素剤、分岐鎖アミノ酸、グルタミン・インソリンなどがある。肝臓酵素剤では、例えはカルチルノン製剤（静脈用注射剤）ケルマニウム製剤（フロバナルマニウムなど）、溴化カリウム製剤、胆石溶解剤のフルオロオキシコール酸、チオブロニン、マロチレート、ボリエンホスファチジルコレリンなどがある。しかしながら、これらの薬剤について見ててもその適応症において一定の成果を挙げているものの、投与形態に静脈注射の制限があり、運動が不十分であります。このような弊病にあって、治療界では安全性と同時にでも有効な候補薬の開発が望まれています。

The chemical structure shows a tricyclic system. It consists of a fused five-membered and six-membered ring. The five-membered ring contains two oxygen atoms at positions 1 and 3. The six-membered ring contains one oxygen atom at position 4 and two double bonds between positions 2 and 5, and between positions 5 and 6. Acetoxy groups (OAc) are attached to the carbons at positions 2 and 7.

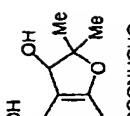
【0009】  
〔解明の順序〕本解明の目的は安全性が高く、経口でも有効な優れた肝疾患治療薬を提供することにある。本解明は、医療として、特に、肝疾患治療として有用な下

記一(成1) (化6) で製され3-ヒドロキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン(又はベンゾチオフェン)誘導体又はその生物学的に許容される量及びそれを有効成分とする肝疾患治療薬としての使用に関する。  
〔0010〕

(1)

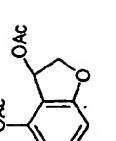
ベンゾチオフェン 構造体を見出した。  
 [0005] 3-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ  
 フラン誘導体として Chemosphere, 21, pp29-106(199  
 0)に化4の化合物が開示されているが、薬理作用につい  
 ては記載していない。

[0006]  
 [化4]



[0007] また, Ber., 70B, pp245-248(1937) (C.A. 3  
 1,3475) 及び Tetrahedron Letters, 26(11), pp1385-1  
 388(1985) には比4の化合物が開示されているが、それ  
 らの薬理作用については記載していない。

[0008]  
 [化5]









[0077] 活動促進剤としては、例えば疊氮無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムガル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸ケンシウムが挙げられる。無機酸鉄剤としては、硫酸エクエン酸、アシンビン酸、アスコルビン酸、メントールガル等が挙げられる。着色剤としては、例えばタル色素、赤色チカラが挙げられる。可塑剤としては、例えばエクエン酸トリメチル、トリアセチル、セタノールが挙げられる。

[0078] これらの製剤は、本発明の化合物を0、0.1%以上、新ししくは0、0.5～7.0%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分と併用することができる。

[0079] 後述実施例で製造される原形化合物を用い、実施例2と同様にして下記の化合物を得る。

[0080] 3-(4-ジヒドロキシ-6-メトキシ-2,3-ヒドロベンツフラン-2-エスピロシクロプロパン (化合物番号3)

[0081] 3,4-ジヒドロベンツフラン-2-エスピロシクロプロパン (化合物番号4)

[0082] 3,4-ジヒドロベンツフラン-2-エスピロシクロプロパン (化合物番号5)

[0083] 3,4-ジヒドロベンツフラン-3,3-ヒドロキシ-5,6-ジメトキシ-2,3-ヒドロベンツフランの製造 [0084] 後述実施例で製造される5,6-ジメトキシ-2,3-ヒドロベンツフランの製造

シ-2、3-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-1、0g  
のメタノール50mlに溶液に水素化ホウ素ナトリウム  
1.0gを氷浴下3.0分かけて少しずつ添加する。その  
後室温で2時間攪拌する。反応混合物を氷水中に注ぎ、  
酢酸エチルで抽出する。有機層を酢酸乙酸で洗浄した  
後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留置  
し、得られた結晶品を酢酸エチル-トルエンから再結晶  
し、記載化合物(化合物番号5) 0.7gを得る。融点  
54°C

[0089] 选施例4 3、4-ジセトキシ-6-メトキシ-2、2-ジメチル-2、3-ジドロベンゾ  
フランの製法

シ-2、3-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-1、0g  
のメタノール50mlに溶液に水素化ホウ素ナトリウム  
1.0gを氷浴下3.0分かけて少しずつ添加する。その  
後室温で2時間攪拌する。反応混合物を氷水中に注ぎ、  
酢酸エチルで抽出する。有機層を酢酸乙酸で洗浄した  
後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留置  
し、得られた結晶品を酢酸エチル-トルエンから再結晶  
し、記載化合物(化合物番号5) 0.7gを得る。融点  
54°C

[0080] 选施例4 3、4-ジセトキシ-6-メトキシ-2、2-ジメチル-2、3-ジドロベンゾ  
フランの製法

シ-2、3-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-1、0g  
のメタノール50mlに溶液に水素化ホウ素ナトリウム  
1.0gを氷浴下3.0分かけて少しずつ添加する。その  
後室温で2時間攪拌する。反応混合物を氷水中に注ぎ、  
酢酸エチルで抽出する。有機層を酢酸乙酸で洗浄した  
後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留置  
し、得られた結晶品を酢酸エチル-トルエンから再結晶  
し、記載化合物(化合物番号5) 0.7gを得る。融点  
54°C

A: Me:メチル基、Bz:ベンジル基及び  
AC:アセチル基を表す。

[0080] 选施例1 3、4-ヒドロベンゾ-2-トキシ-2、2-ジメチル-2、3-ジドロベンゾ  
フランの製法

ランの範囲  
[0081]水素化リチウムアルミニウム1、2 gのテトラヒドロフラン(THF)60 ml溶液に、後述実験例で製造される4-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,2-オキジメチル-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オングリセリン-6,8 gのTHF20 ml溶液を氷浴下1時間かけて滴下する。その後室温で一昼夜搅拌する。氷浴下反応混合物に冷水を徐々に加えて過剰の試薬などを洗浄した後、酢酸エチルで抽出する。有機層を酢酸エチル水溶液に注ぎ、乾燥後、粗製品を得る。粗製品を水洗、乾燥した後、酢酸エチルで再結晶し、粗記化合物(化合物番号9)として得る。折出結晶を取扱、水洗、乾燥した後、粗記化合物(化合物番号9)として得る。

[0091]3,4-ジメチル-2,2-ジメチル-2,3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-1,0.9 gのビリジン10 ml溶液に無水酢酸1 mlを加え、室温で一昼夜搅拌する。反応溶度を水氷に注ぎ1時間搅拌する。折出結晶を取扱、水洗、乾燥した後、粗記化合物(化合物番号9)として得る。

[0091]3,4-ジメチル-2,2-ジメチル-2,3-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-1,0.9 gのビリジン10 ml溶液に無水酢酸1 mlを加え、室温で一昼夜搅拌する。反応溶度を水氷に注ぎ1時間搅拌する。折出結晶を取扱、水洗、乾燥した後、粗記化合物(化合物番号9)として得る。

合) 由  
セヒドロベンゾフラン(化合物番号7)を得る。起點  
65~70°C (酢酸エチル- $\alpha$ -ヘキサンから再結晶)  
[0092] 製造例5 3-メトキシ-5, 6-メチレ  
ンジオキシー-2, 3-ジヒドロベンゾフランの製造  
[0093] 3-ヒドロキシ-5, 6-メチレンジオキ  
シー-2, 3-ヒドロベンゾフラン 1. 0 g の THF 5  
0 ml 溶液に冰水浴拌拌下、6.0% 水素化ナトリウム(塩  
水溶中分散) 50.0 mg を少しづつ添加する。次いで、ヨ  
ウ化メチル 2. 0 g を徐々に滴下する。さらには 2.0 g 握  
りした後、反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽  
出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄して後無水  
硫酸マグネシウム上へ乾燥する。溶媒を減圧留去し、得  
られた油状物をシリカガルカラムクロマトグラフィーに  
付し、 $\alpha$ -ヘキサン-酢酸エチル(3 : 1)で溶出・精  
製し、標記化合物(化合物番号8) 0. 6 g を油状物と

化合物番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
9	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H
10	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H
11	OAc	OAc	H	H
12	OAc	OAc	H	H
13	OAc	H	OAc	H
14	OAc	H	OAc	H
15	OH	H	OAc	H
16	OAc	H	OAc	H
17	OEt <sub>2</sub>	H	OAc	H
18	OAc	H	H	OAc
19	OAc	H	H	OAc
20	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H
21	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H
22	H	OAc	OAc	H
23	H	OAc	H	OAc
24	H	OAc	H	OAc
25	H	OH	H	OAc
26	H	OH	H	OAc
27	H	OAc	H	OH
28	H	OAc	H	OH

一ジヒドロベンゾフラン（化合物番号7）を得る。融点  
65～70°C (酢酸エチル-1,1-ヘキサンから再結晶)  
[00092]実験例5. 3-メトキシ-5, 6-メナレ  
ンジオキシー-2, 3-ジヒドロベンゾフランの製造  
[00093] 3-ヒドロキシ-5, 6-メチレンジオキ  
シヒドロベンゾフラン（化合物番号7）を得る。  
融点  
65～70°C (酢酸エチル-1,1-ヘキサンから再結晶)  
[00094] 対応する、後記実施例で製造される原料化  
合物を用い、実施例1～5から適宜選択される製造方法  
と同様にして、化1 1で表される、表3～5に掲載の化  
合物番号9～59の化合物を製造することができる。

$$\text{R}_8\text{---}\text{C}(\text{OH})\text{---}\text{C}(\text{R}_{5b})\text{---}\text{C}(\text{R}_{5a})\text{---}\text{O}$$

[表4]

[L600]

[0090] 3. 4-ジドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-1, 0 8のビリシン 10 m l 水溶液に無水酢酸 1 ml を加え、室温で反応液を水に注ぎ 1 時間搅拌する。反応液を水洗、乾燥した後、精製エチアル-1 n ヘキサンから再結晶し、屈折率化合物 (化合物番号 6) 0. 9を得る。沸点 6.8 ~ 7.1 °C キシリトールと同様にして、3. 4-ジメタセトキシ-5, 6-ジメタキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-

18600

[表5]

化合物序号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	mp(℃)
51	H	CMe	CMe	OH	Me	Me	-	-	-	-
52	CH <sub>3</sub>	CMe	CMe	OCH <sub>3</sub>	H	H	-	-	-	-
53	CH <sub>3</sub>	CMe	CMe	OCH <sub>3</sub>	Me	Me	-	-	-	-
54	CH <sub>3</sub>	CMe	CMe	OCH <sub>3</sub>	H	H	-	-	-	-
55	CMe	CMe	CMe	OCH <sub>3</sub>	Me	Me	-	-	-	-
56	CMe	CMe	CMe	OCH <sub>3</sub>	H	H	-	-	-	-
57	CMe	CMe	CMe	OCH <sub>3</sub>	Me	Me	-	-	-	-
58	CMe	CMe	CMe	OCH <sub>3</sub>	H	H	-	-	-	-
59	CMe	CMe	CMe	OCH <sub>3</sub>	Me	Me	-	-	-	-

キシー-6  
ドロベンツ  
[0101]  
の10%  
圧気下で  
1)を得  
1)を得  
1010  
物から下  
例6 3-(2-ヒドロキシエチルオ  
キシ)-4-ヒドロキシー-6-メトキシー-2, 2-ジメ  
チル-2, 3-ジヒドロベンツフランの製造  
001 001 (1) 優先記載例で記載された3-ヒドロキ  
シ-4-ベンジルオキシ-6-メトキシー-2, 2-ジメ  
チル-2, 3-ジヒドロベンツフランと臭化2-ベンジ  
ルオキシエチルを用い、実験例と同様に処理して3-  
2-ベンジルオキシエチルオキシ)-4-ヘンゼンジルオ  
キシ-6

[101011] (2) 上記化合物のエタノール溶液に過酸化水素を添加し、水合酸性下で接觸水蒸気で加熱して、揮発物を留めることで得る。  
[101012] (1) 0% バラシウム-炭酸を添加し、水合酸性下で接觸水蒸気で加熱して、揮発物を留めることで得る。

ム上で乾燥する。油膜を拭圧留去し、得られた粗結晶

[0127] 実施例11 4-ベンジルオキシ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノンの製造

[0122] 実施例10 4,5,6-トリメトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-2-オノンの製造

[0123] (方法) 4,5,6-トリメトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-10gのトルエン150ml溶液に、米冷却器下で油状物として得る。さらに精製することなく次の反応に使用する。

[0124] (方法) (1) 市販の4-ベンジルオキシ-6-メトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-2-トルエン80ml溶液にて、水温調拌下にてrt-*t*を加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。油膜を拭圧留去し、残留物をシリカガルカラムクロマトグラフィーにて洗出し、n-ヘキサン-3-8gを油状物として得る。

[0125] 実施例11 同様にして、4-ベンジルオキシ-6-メトキシ(又は5,6-ジメトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-1,2-ジエトドエチルで処理した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。油膜を拭圧留去し、残留物をシリカガルカラムクロマトグラムアミド200mlに溶解し、n-ヘキサン-3-8gを油状物として得る。

[0126] (2) 油状物を2,4時間搅拌して2-ブロモ-2-メチルアロビオバンエンエチル4.8gを投入し、n-ヘキサン-3-8gを油状物として抽出する。油膜を拭圧留去し、残留物をシリカガルカラムクロマトグラフィーにて洗出し、n-ヘキサン-3-8gを油状物として得る。

[0127] 実施例12 4-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-2-スピロボラン

[0128] (方法) (1) 市販の4-ベンジルオキシ-6-メトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-2-トルエン30gのジメチルホルムアミド200ml溶液に、室温調拌下で油状エチル(3:1)を加え、次いで2-ブロモ-2-メチルアロビオバンエンエチル4.8gを投入し、n-ヘキサン-3-8gを油状物として抽出する。油膜を拭圧留去し、残留物をシリカガルカラムクロマトグラフィーにて洗出し、n-ヘキサン-3-8gを油状物として得る。

[0129] (2) 上記エチル35gのメタノール300ml溶液に室温調拌下で10%水酸化ナトリウム水溶液500mlを加える。室温でさらにもう一度搅拌した後、水浴下10%氷醋酸溶液を加え、弱酸性にし、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。油膜を拭圧留去し、n-ヘキサン-3-8gを油状物として得る。さらに精製することなく次の反応に使用する。

[0130] 実施例12 同様にして、4-ベンジルオキシ-6-メトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-2-トルメトキシフェノキシ酢酸エチル3.5gを油状物として得る。

[0131] (2) 上記エチル35gのメタノール300ml溶液に室温調拌下で10%水酸化ナトリウム水溶液500mlを加える。室温でさらにもう一度搅拌した後、水浴下10%氷醋酸溶液を加え、弱酸性にし、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。油膜を拭圧留去し、n-ヘキサン-3-8gを油状物として得る。さらに精製することなく次の反応に使用する。

[0132] 実施例12-2-スビロシクロプロパン-3-オノン-2-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-2-メトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-10gのエタノール250ml溶液に、油状エチル300mlを加え、3時間搅拌して、4-ヒドロキシ-3-オノン-2-スビロシクロプロパンを脱メチル化し、精製する。

[0133] (1) 文献 [J. Chem. Soc., 662(1941)] 公知の2,5-ジヒドロベンゾフラン-3-オノンの製造

[0134] 実施例12-2-スビロシクロプロパン-3-オノン-2-メトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-2-メトキシフェノキシ酢酸エチル3.5gを油状物として得る。

[0135] (2) 上記化合物1.40gのクロロホルム450ml-エーテル1.6Lの混合溶液に室温にて、4-ヒドロキシ-3-オノン-2-スビロシクロプロパンを脱メチル化し、精製する。

[0136] (3) 上記化合物1.30gを得る。

成膜マグネシウム上で乾燥する。油膜を拭圧留去し、残留物を水、飽和食塩水として得る。さらに精製することなく次の反応に使用する。

[0137] 実施例14 4-ヒドロキシ-5,6-ジメトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-2-オノンの製造

[0138] (方法) 4-ベンジルオキシ-5,6-ジメトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-2-スビロシクロプロパンを実施例1と同様に脱メチル化して脱メチル化物を製造することができる。

[0139] 同様にして、4-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-2-スピロシクロプロパンを製造することができる。

[0140] (方法) (1) 市販の3,4,5-トリメトキシフェノール(3:1)を油状物として得る。油点123~125°C(n-ペキサン-3-番酸エチルで抽出品)

[0141] 実施例16 5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノンの製造

[0142] (方法) (1) 文献 [J. Chem. Soc., 662(1941)] 公知の2,5-ジヒドロベンゾフラン-3-オノンの製造

[0143] 実施例17 5-ヒドロキシ-6,7-ジメトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノンの製造

[0144] (方法) (1) 市販の3,4,5-トリメトキシフェノール(3:1)を油状物として得る。油点185~187°C(n-ペキサン-3-番酸エチルで抽出品)

[0145] (4) 上記化合物のメタノール500ml溶液に酢酸ナトリウム7.8gを加え、30分間加热還流する。冷卻後油膜を拭圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。油膜を拭圧留去し、残留物をシリカガルカラムクロマトグラムアミド21gとヘキサン-3-8gを油状物として得る。油点123~125°C(n-ペキサン-3-番酸エチルで抽出品)

[0146] 実施例16 5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノンの製造

[0147] (1) 2,5-ジヒドロキシ-4,6-ジメトキシアセトフェノン17.5gのビリシン(521g)溶液に室温搅拌下で無水酢酸4.21gを加え、2時間搅拌する。水浴下反応溶液に水を加える。30分間搅拌した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。油膜を拭圧留去し、伸られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから精製して、2,5-ジヒドロキシ-4,6-ジメトキシアセトフェノン18.5gを得る。油点1

[0148] (2) 上記化合物を実施例13と同様に脱メチル化して精製化合物を製造することができる。

[0149] (3) 上記化合物を実施例10(8g)と同様にして、4-ヒドロキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノン-2-スピロシクロプロパンを脱メチル化して精製する。

[0150] (4) 上記化合物1.30gを得る。

[0151] 実施例18 2-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノンの製造

[0152] (方法) (1) 市販の3,4,5-トリメトキシフェノール(3:1)を油状物として得る。油点123~125°C(n-ペキサン-3-番酸エチルで抽出品)

[0153] 実施例19 5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-2,3-ヒドロベンゾフラン-3-オノンの製造

[0154] (方法) (1) 市販の3,4,5-トリメトキシフェノール(3:1)を油状物として得る。油点185~187°C(n-ペキサン-3-番酸エチルで抽出品)

[0155] (2) 上記化合物1.40gを得る。

[0156] (3) 上記化合物4.00mlを加え、1時間間加热還流に4.8%臭化水素酸3.20mlを加え、1時間間加热還流する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後無水

物51gを得る。融点145~147°C。  
 [0151] 過酸化剤 5-ヒドロキシ-4, 6, 7-トリメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オノンの製造  
 [0152] (1) 文獻 [J. Chem. Soc., 662(1941)] 公知の2, 5-ジヒドロキシ-3, 4, 6-トリメトキシアセトフェノン70g、無水醋酸126g、ビリジン147g及び4-ジメチルアミノビリジン6gの混合物を塩盤温浴で一夜搅拌挾拌する。反応溶媒を水水中に注ぎ、酢酸エチル中で四次洗浄する。有機層を乾燥用硫酸マグネシウム上で乾燥後、残液を減圧留去し、残留物を2, 5-ジアセトオキシー-3, 4, 6-トリメトキシアセトフェノン66.8gを得る。さらに精製することなく次の反応に使用する。  
 (96 ml) -エーテル (3.45 ml) 混合溶液に室温搅拌下昇温18, 7gを1時間かけてゆっくり滴下す。滴下した後さらに30分間搅拌する。反応溶媒を水水中に注ぎ、チオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液600m<sup>l</sup>を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、餌和食塩水で順次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1) で抽出、精製して、2, 4-ジアセトオキシン-3, 5, 6-トリメトキシアセトフェノン5.8gを得る。さらには精製することなく次の反応に使用する。  
 [0153] 上記化合物3.6, 5.8のメタノール270ml溶液に4.8%臭化水素酸8.9mlを加え、1.5時間加熱溶解する。冷後反応溶媒を水中に注ぎ、酢酸エチルで四次洗浄する。有機層を乾燥用硫酸マグネシウム上で乾燥後、残液を減圧留去し、残留物を2, 5-ジアセトオキシー-3, 4, 6-トリメトキシアセトフェノン6.8gを得る。さらに精製することなく次の反応に使用する。

[0153] (2) 上記化合物66.6 gのクロロホルム(21.2 ml)－エーテル(77.4 ml)混合溶液に室温搅拌下真露3.5、6.8を1時間かけてゆっくり滴下する。反応溶液を水水中洗浄した後さらに3十分搅拌する。反応溶液を水水中に注ぎ、チオグリセラドリウム飽和浴液800 mlを加え、2.酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶出液を減圧留去し、残渣を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶出液を減圧留去し、得られた脂漏を粗粒エナルから再結晶して、標記化合物13.5 gを得る。融点136～138°C。

[0159] (3) 上記化合物27.8のメタノール500 ml溶液に酢酸ナトリウム2.0・7.8を加え、1時間加熱還流する。冷後浴槽を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶出液を減圧留去し、得られた脂漏を粗粒エナルから再結晶して、標記化合物13.5 gを得る。融点136～138°C。

[0160] 実験例1.9 7-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-オーンの製造

[0161] (1) 2,3-ジヒドロキシ-4-メトキシ-

[0156] 実験例 1.8 6-ヒドロキシ-4, 5, 7-オーリミトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オノンの製造

[0157] (1) 文獻 [Bull Chem Soc Jpn. 69, 1033-1041(1994)] 公知の 2, 4-ジアセトオキシ-3, 5, 6-トリメトキシ-2-メチル-3, 4-オクタヒドロ-1H-1, 3-ビドロキシ-4-メトキシ-α-ブロモ-1, 2, 3-ヒドロキシ-4-メトキシ-α-ブロモ-

[0156] 実験例 1.8 6-ヒドロキシ-4, 5, 7-オーリミトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オノンの製造

[0157] (1) 文獻 [Bull Chem Soc Jpn. 69, 1033-1041(1994)] 公知の 2, 4-ジアセトオキシ-3, 5, 6-トリメトキシ-2-メチル-3, 4-オクタヒドロ-1H-1, 3-ビドロキシ-4-メトキシ-α-ブロモ-

[0162] (2) 上記化合物 1.3・1.8 のメタノール 1.0 mL 溶液に 4.8% 無水硫酸銅 1.3 mL を加え、2 時間加熱蒸留する。冷後反応溶液を水中に注ぎ、無鉛エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄してから無酸アツマグ酸ナトリウムで乾燥する。

[0163] (3) 文獻 [Bull Chem Soc Jpn. 69, 1033-1041(1994)] 公知の 2, 4-ジアセトオキシ-3, 5, 6-トリメトキシ-2-メチル-3, 4-オクタヒドロ-1H-1, 3-ビドロキシ-4-メトキシ-α-ブロモ-

る。溶媒を液圧留去し、留記化合物1.0. 5gを得る。  
 [01168] 素材例2.1. 各種2. 3-ジドロベンゾフラン-3-オントーン誘導体の製造  
 [01169] 对応する、市販または文部省公知から製造される原料化合物を用い、実験所8～20から適宜選択されれる製造方法と同様にして、化1.2で示される、表6～10に掲載の化合物を製造することができる。  
 [01170]  
 [0112]

	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>	R <sub>e</sub>	R <sub>f</sub>	R <sup>*</sup>	R <sup>†</sup>	mp (°C)
-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	H	H	H	-
-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	H	H	H	-
OHC	OHC	H	H	H	H	H	99
OHC	OHC	H	H	H	H	H	-
OHC	OHC	H	H	H	H	H	-
OHC	OHC	H	H	H	H	H	-
OHC	OHC	H	H	H	H	H	-
OHC	OHC	H	H	H	H	H	-
OHC	OHC	H	H	H	H	H	139-139
OHC	OHC	H	H	H	H	H	124-126

アセトフェノン-9、6-を得る。精製することなく次の反応に適用する。

[0163] (3) 上記化合物9、6 gのメタノール100 ml 滴液に酢酸ナトリウム1.2 gを加え、酢酸エチル還流する。冷後溶液を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、餌和食塩水で順次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、得られた結晶をメタノールから再結晶して、粗結晶4.4 gを得る。融点214～225°C (分解)

[0164] 実験例20. 7-ヒドロキシ-5、6-ジメトキシ-2、3-ジヒドベンゾフラン-3-オ-ンの製造

[0165] (1) 5、6-ジメトキシ-2、3-ヒドロベンゾフラン-3-オ-ン 28.8 gの塩化メチレン500 ml 滴液にトリエチアルミニウム2.6 gを加え、次いで水滴

側面下にセーブルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート5.0gをゆっくり滴下する。滴下した後さらに1.5分間攪拌する。水を加え、エーテルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水の順次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上に乾燥する。溶媒を残して留去し、残留物を観察して確認する。キサン-酢酸エチル(3:1)で留出、精製して得る。有機層を水、飽和食塩水の順次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上に乾燥する。溶媒を残して留去し、残留物を観察して確認する。キサン-酢酸エチル(3:1)で留出、精製して得る。さらに精製することなく次の反応に使用する。

[01661-2] 上記化合物4-3のテトラヒドロフラン(THF)3.00ml溶液に、-78°C、窒素気流下にn-アセチルリチウム(1.6モル/ヘキサン溶液)9.6mlをゆっくり滴下する。滴下した後、氷冷下30分間攪拌する。再び-78°Cに冷却し、反応溶液にトリメト

（イ）ヨウ素水蒸気ナトリウムの乾燥と水蒸気による精製：ヨウ素水蒸気ナトリウムを100gとし、生  
反応瓶に100gの過酸化水素水1.7、4gを30分かけて  
注入し、反応瓶に過酸化水素水1.7、4gを30分かけて  
滴下する。滴下した後、室温に戻し、30分間攪拌す  
る。亜塩酸ナトリウムの乾燥水溶液80mlを水冷  
槽下に30分かけて滴下する。滴下した後水を加え、エ  
ーテルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄  
留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー<sup>1</sup>  
した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧  
蒸発し、ローベーキサン-1-酢酸エチル（5：1）で溶出  
精製して、7-ヒドロキシ-3-(tert-ブチルジ  
メチルシリオリオキシ)-5,6-ジメトキシベンゾフラン  
-1,2-ジメチルシリオリオキシとして得る。さらに精製する  
ため、ローベーキサンの反応瓶にアセトニ

[0167-13] 上記化合物1.2 gのTHF 1 L溶液に、氷冷下にてトライアルミニウムオラクライド(1モル溶液)2.0 m lをゆっくり滴下する。5分間攪拌した後無水酢酸マグネシウムムードで乾燥後、水にて洗浄した後無水酢酸マグネシウムムードで洗浄す。

(21)

第7章 指引

[0174]  
[卷9]  
[0173]  
[卷8]

卷之八

[0175]

[卷10]

【0175】	フロントページの焼き	(51) int.Cl. 6 C 07 D 493/04	特開昭52-101	F 1 C 07 D 493/04	(72)発明者 近藤 康 大阪府豊中市城山町3丁目4番地D-121	(73)発明者 松岡 信男 大阪府泉南郡岬町淡路206
--------	------------	---------------------------------	-----------	----------------------	---	-----------------------------------